



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 199 58 554 C 2

⑥1 Int. Cl. 7:  
A 61 L 15/44  
A 61 L 15/12

②1 Aktenzeichen: 199 58 554.7-45  
②2 Anmeldetag: 4. 12. 1999  
④3 Offenlegungstag: 11. 1. 2001  
④5 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 13. 6. 2002

DE 199 58 554 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

⑥6 Innere Priorität:  
199 30 340. 1 02. 07. 1999

⑦3 Patentinhaber:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626  
Andernach, DE

⑦2 Erfinder:  
Müller, Walter, Dr., 56564 Neuwied, DE

⑥5 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE-AS 21 53 533  
DE 33 33 240 A1  
EP 01 96 769 A2  
WO 87 07 138 A1

⑥4 Mikroreservoirsystem auf Basis von Polysiloxanen und ambiphilen Lösemitteln und ihre Herstellung

⑥7 Ein transdermales therapeutisches System auf Basis  
von Polysiloxan, enthaltend Mikroreservoir mit Wirk-  
stoff und einem ambiphilen Lösemittel.

DE 199 58 554 C 2

BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

[0001] Transdermale therapeutische Systeme TTS können unter Vernachlässigung von wenig gebräuchlichen Sonderformen in zwei Grundtypen unterschieden werden, die sogenannten Matrixsysteme und die sogenannten Reservoirsysteme.

[0002] Bei den sogenannten Matrixsystemen ist im einfachsten Fall der Wirkstoff in einer selbstklebenden Schicht gelöst bzw. zum Teil auch nur suspendiert oder dispergiert in Form von Kristallen.

[0003] Die von den Matrixsystemen zu unterscheidenden Reservoirsysteme stellen eine Art Beutel aus einer inerten Rückschicht und einer wirkstoffdurchlässigen Membran dar, wobei sich der Wirkstoff in einer flüssigen Zubereitung in diesem Beutel befindet. Meistens ist die Membran mit einer Kleberschicht versehen, die der Verankerung des Systems auf der Haut dient.

[0004] Systeme mit flüssigen Mikroreservoirien können gewissermaßen als Zwitter aus den beiden Grundformen angesehen werden. Auch hier befindet sich der Wirkstoff zum größten Teil nicht in den polymeren Bestandteilen des Systems, sondern in den flüssigen Mikroreservoirien, die in die Polymerschichten eingebettet sind. In ihrem einfachsten Fall sind die flüssigen Mikroreservoirie in einer selbstklebenden Polymerschicht eingebettet, wobei der Kleber dann selbst als eine Art Membran aufgefaßt werden kann. Ein so gestaltetes System ist rein äußerlich nicht von einem gewöhnlichen Matrixsystem zu unterscheiden. Erst bei der mikroskopischen Betrachtung sind die Mikroreservoirie und damit die heterogene Struktur des Kleberfilms zu erkennen. Ein solches System in seiner einfachsten Ausführung ist in Fig. 1 dargestellt.

[0005] Ist jedoch die so mit Wirkstoff beladene Schicht nicht oder nicht ausreichend selbstklebend, kann eine weitere geeignete selbstklebende Schicht, die zur Verankerung des Systems auf der Haut dient, aufgebracht werden. Die gleiche Maßnahme kann dann nötig sein, um die Rückschicht des Systems besser auf der wirkstoffbeladenen Schicht zu verankern. Ein solches System mit zwei zusätzlichen Kleberschichten ist in Fig. 2 dargestellt. Natürlich ist auch bei solchen Systemen die Möglichkeit gegeben, hautseitig die wirkstoffbeladene Schicht mit einer Steuermembran und dann gegebenenfalls diese Membran hautseitig mit einer Hautkleberschicht zu versehen. Auch diese Hautkleberschicht kann dann zur Abgabe einer Initialdosis mit Mikroreservoirien ausgestattet sein.

[0006] Bevorzugtes Polymer für Mikroreservoirsysteme sind Polysiloxane. Polysiloxane haben nur ein geringes Lösevermögen für Wirkstoffe. Dies bedeutet, daß die Wirkstoffe in Polysiloxanen ohne Zusätze zum größten Teil nur dispergiert und nicht im Polymer gelöst vorliegen.

[0007] Durch die Verwendung von Mikroreservoirien mit physiologisch akzeptablen Lösemitteln für den einzuarbeitenden Wirkstoff kann die Beladung mit gelöstem Wirkstoff wesentlich verbessert werden.

[0008] Wirkstoffabgabesysteme mit Mikroreservoirien sind beschrieben in den US-Patentschriften 3,946,106 A und 4,053,580 A, bei denen als Basis für die sehr hydrophilen Flüssigreservoirie Polyethylenglykol, Propylenglykol oder 1,3-Butandiol in Abmischung mit Wasser und als Polymer ein spezielles in-situ vernetzbares Zweikomponentenpolysiloxan eingesetzt wird. Die in diesen beiden Patentschriften beschriebenen Systeme sind jedoch für die transdermale Applikation nicht vorgesehen und ungeeignet.

[0009] In der US-Patentschrift 4,814,184 A ist ein transdermales System auf Basis von einem Polysiloxan, einem Emulgator auf Basis einer polyoxethylierten Organopolysi-

loxanverbindung und einem polaren hydrophilen Wirkstoff, gelöst in einer hydrophilen Flüssigkeit, beschrieben. Speziell genannt als Lösemittel für den hydrophilen polaren Wirkstoff werden Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 2000. Der Nachteil dieses Systems ist es, daß ein Emulgator benötigt wird und polare hydrophile Lösemittel nur hydrophile polare Wirkstoffe in genügender Menge lösen. Sie sind damit nicht geeignet für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die gerade wegen dieser Eigenschaft für die transdermale Verabreichung besonders gut geeignet sind.

[0010] In der US-Patentschrift 5,145,682 A ist ein System für Estradiol und Estradiolderivate, gegebenenfalls in Kombination mit einem Gestagen beschrieben, bei dem wasserunlösliche bzw. mit Wasser nicht mischbare permeationsfördernde Mittel – speziell genannt ist n-Dodecylalkohol – in Form von Mikroreservoirien in eine selbstklebende Polymerschicht eingearbeitet sind. Auch solche sehr lipophilen Substanzen wie mittel- und langkettige Alkohole sind keine guten Lösemittel für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität und damit auch nicht für das in dieser Patentschrift ausdrücklich erwähnte Estradiol. Ihre Aufgabe ist es daher nicht, den Wirkstoff zu lösen, sondern lediglich als permeationsfördernde Mittel zu wirken und die Barrierefunktion des Stratum Corneums zu reduzieren.

[0011] Die Offenlegungsschrift DE 33 33 240 A1 beschreibt ein Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen, worin der Arzneimittelwirkstoff zu mindestens 50% in einem physiologisch unbedenklichen Gel gelöst ist, welches in einem vernetzten Silikonelastomeren mikrodispers verteilt ist. Das verwendete Gel enthält nach einer besonderen Ausführungsform Lösungsmittel, die ausreichend lipophil sein müssen, um den Arzneimittelwirkstoff zu lösen, und andererseits aber auch ausreichend hydrophil sein müssen, um den gewünschten Wirkstofftransport zu ermöglichen. Als hierfür geeignete Lösungsmittel werden unter anderem Propylenglycol und Diethylenglycol und dessen Äther genannt. In der Polymerschicht werden vernetzte Polysiloxane (Silikonelastomere) verwendet.

[0012] WO 87/07138 A1 offenbart ein transdermales therapeutisches System für Östradiol und andere Steroide mit östrogenen Wirksamkeit. Es werden darin aber nur solche Silikonpolymere beschrieben, die lösemittelfrei und vulkanisierbar sind. Wasserlösliche Polyole, beispielsweise Polyethylenglycole wie solche mit einem Molekulargewicht von etwa 300–500 werden als "Dispergiermittel" eingesetzt.

[0013] Aus der DE A5 21 35 533 ist ein Membransystem mit einer Reservoirschicht aus Silikonkautschuk, also einem vernetztem Polysiloxan, bekannt.

[0014] In EP 0 196 769 A2 ist ein transdermales therapeutisches System beschrieben, das eine polymere Matrix enthält, in der ein Arzneimittel mikrodispersiert ist. Die Mikrodispersionsteilchen haben einen Durchmesser von etwa 10–200 µm. Die zu verwendenden Silikonpolymeren sind mittels geeigneter Katalysatoren vernetzbar. Die Verwendung von löslichen Polysiloxanen ist nicht offenbart. Als Dispergierungsmittel werden Polyethylenglycole mit einem Molekulargewicht von über 400 verwendet.

[0015] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, durch die Verwendung von geeigneten physiologisch akzeptablen Lösemitteln die Beladung von Silikonklebern mit gelösten Wirkstoffen mittlerer Polarität zu verbessern und damit den Einsatzbereich von Silikonklebern und Mikroreservoirsystemen zu erweitern.

[0016] Dies gelingt erfindungsgemäß dadurch, daß zur Bildung von Mikroreservoirien amphiphile, bevorzugt bei Raumtemperatur flüssige dipolare organische Lösemittel verwendet werden, die aufgrund ihrer physikalisch-chemi-

sehen Eigenschaften nur eine beschränkte Mischbarkeit mit Silikonpolymeren aufweisen und zusätzlich zu einem gewissen Grad, vorzugsweise mindestens im Gew.-Verhältnis von einem Teil Lösemittel mit 3 Teilen Wasser, z. B. 1 : 1 mit Wasser mischbar sind.

[0017] Der Begriff "ambiphile Lösemittel" besagt, was durch den Wortteil "ambi" ausgesagt wird, daß diese Stoffe eine zweifache Philie aufweisen, nämlich sowohl eine gewisse Hydrophilie als auch eine gewisse Lipophilie. Es handelt sich bei ihnen in erster Linie um dipolare organische Lösemittel. Die Mischbarkeit mit Silikonpolymeren beträgt zweckmäßig nicht über 20 Gew.-%.

[0018] Ambiphile Lösemittel stehen bezüglich ihrer Eigenschaften zwischen den sehr polaren Lösemitteln wie Wasser und den sehr lipophilen Lösemitteln wie Alkanen, niederen Fettalkoholen (mit 6–12 C-Atomen) und Diethylether. Das heißt, daß sie zu einem gewissen Grad mit organischen Flüssigkeiten wie Ethylacetat und hydrophilen Lösemitteln wie Methanol oder Wasser mischbar sind und damit ein gutes Lösevermögen für nicht zu lipophile und nicht zu hydrophile Substanzen, also Wirkstoffe mittlerer Polarität haben.

[0019] Die Mikroreservoirsysteme, die unter Verwendung solcher ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung hergestellt sind, können generell wie folgt charakterisiert werden:

Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, zumindest eine Polymerschicht mit darin enthaltenen, d. h. dispergierten Mikroreservoir und mindestens einem Wirkstoff und einer vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß

- der Polymeranteil der Polymerschicht zumindest zu 70; vorzugsweise zumindest zu 80 Gew.-%, aus Polysiloxanen besteht,
- die Mikroreservoir den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
- das Lösemittel für den Wirkstoff mindestens 50, vorzugsweise, mindestens 80 Gew.-% eines ambiphilen Lösemittels enthält,
- das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxanen löslich ist.

[0020] Vorzugsweise ist das ambiphile Lösemittel mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1 : 3 mischbar.

[0021] Die beschränkte Mischbarkeit mit Polysiloxanen beruht auf den polaren Eigenschaften der ambiphilen, insbesondere dipolaren Lösemittel und ist ein wichtiges Kriterium, da es einerseits die Ausbildung von Mikroreservoir, erst erlaubt und andererseits vermeidet, daß wegen zu hoher Mischbarkeit die Kohäsion der aus Polysiloxanen gebildeten Filme in nicht zu akzeptierender Weise geschädigt wird. Eine Wassermischbarkeit von mindestens etwa 25 Gew.-%, z. B. 1 : 1, ist ebenfalls Ausdruck des Charakters dieser Lösemittel. Sie sind dadurch in der Lage, Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die die Mehrzahl der Wirkstoffe mit Eignung zur transdermalen Anwendung repräsentieren, in der notwendigen Konzentration zu lösen.

[0022] Geeignete Lösemittel können unter Verbindungen gefunden werden, die dadurch charakterisiert sind, daß sie über mindestens eine freie Hydroxylgruppe und mindestens einen weiteren Ethersauerstoff oder zumindest über 2 freie Hydroxylgruppen verfügen.

[0023] Die begrenzte Löslichkeit in Polysiloxanen (höchstens 20 Gew.-%) kann experimentell wie folgt bestimmt werden: Zu einer Lösung des Polysiloxans werden, bezogen

auf den Feststoff, etwa 20 Gew.-% des zu testenden Lösemittels gegeben; die Mischung wird schnell gerührt und anschließend auf eine transparente Folie beschichtet. Das Lösemittel des Klebers wird nun bei einer 50°C nicht überschreitenden Temperatur entfernt. Der resultierende Film wird anschließend unter dem Mikroskop auf Tröpfchen des zu testenden Lösemittels untersucht. Sind Tröpfchen zu erkennen, ist damit gesichert, daß die Löslichkeit unterhalb von 20 Gew.-% liegt.

[0024] Beispiele für solche Lösemittel sind die verschiedenen Butandiole, insbesondere das 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Propylenglykol, Dipropylenglykol, Carbonsäureester von Tri- und Diethylenglykol, polyoxyethylierte Fettalkohole von 6–18 C-Atomen.

[0025] Zur Erzielung der für den jeweiligen Wirkstoff idealen Sättigungslöslichkeit können diese Lösemittel auch in Abmischungen verwendet werden. Idealerweise sind die Mikroreservoir bis auf die in ihnen enthaltenen Wassersparten und den während der Herstellung nicht vermeidbaren Wassereintrag frei von Wasser. Trotzdem kann es in Einzelfällen von Vorteil sein, dem Lösemittel Wasser zur Erniedrigung oder Erhöhung der Löslichkeit der Wirkstoffe in gewissen Mengen beizumischen.

[0026] Im allgemeinen haben diese Lösemittel einen Siedepunkt von über 80°C, insbesondere über 110°C unter Normalbedingungen. Dies ist keine strikte Einschränkung, macht es aber einfacher, das Lösemittel des Polysiloxans während des Herstellprozesses relativ selektiv zu entfernen, ohne das Lösemittel der Mikroreservoir in nicht mehr akzeptablen Mengen mit abzuziehen.

[0027] Den ambiphilen Lösemitteln können kleinere Anteile an Zusätzen wie Tri- und Partialglyceride mittlerer und höherer Fettalkohole und Fettsäuren (C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>) sowie die weiter unten genannten Hilfsstoffe (außer Füllstoffen) zugemischt werden.

[0028] Zur Herstellung der Systeme wird der Wirkstoff in dem für ihn geeigneten Lösemittel, bzw. Lösemittelgemisch, gelöst und diese Lösung zu der Lösung des Polysiloxans gegeben. Neben dem ambiphilen und in dem System verbleibenden Lösemittel können dabei auch zusätzlich, niedrig siedende Lösemittel wie z. B. Ethanol verwendet werden, die zusammen mit den Lösemitteln des Polysiloxans entfernt werden. Durch schnelles Rühren wird nun die Lösung des Wirkstoffs in der Lösung des Polymers dispergiert. Die resultierende Dispersion wird auf eine abhörsausgerüstete Folie, z. B. mit einem Erichsen-Rakel, in der gewünschten Dicke beschichtet und das Lösemittel des Polymers bei Temperaturen von 40–100°C, bevorzugt zwischen 40 und 80°C entfernt. Naturgemäß sollte in jedem Falle der Siedepunkt des ambiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegen, zweckmäßig, mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30°C. Anschließend wird der getrocknete Film mit einer als Rückschicht dienenden Folie kaschiert. Dann werden die Systeme ausgestanzt. Ist der resultierende Film nicht oder nur ungenügend klebend, kann er nach Standardverfahren mit einer zusätzlichen Hautkleberschicht und einer Verankerungsschicht zur Rückschicht ausgestattet werden.

[0029] Selbstverständlich können, wenn vorteilhaft, in das System weitere Hilfsstoffe wie permeationsfördernde Stoffe, Füllstoffe, viskositätsbeeinflussende Verbindungen oder pH-regulierende Substanzen eingearbeitet werden.

[0030] Permeationsfördernde Stoffe dienen dazu, die Barriereigenschaften des Stratum Corneums im Sinne einer Erhöhung der Wirkstoffdurchlässigkeit zu beeinflussen. Solche Substanzen sind dem Fachmann wohlbekannt und es

muß – wenn notwendig – durch Permeationsstudien der für den jeweiligen Wirkstoff geeignete Stoff gefunden werden:

[0031] Füllstoffe wie Silicagel, Titandioxid und Zinkoxid können in Verbindung mit dem Polymer eingesetzt werden, um einige physikalische Parameter wie Kohäsion und Klebkraft in der gewünschten Art und Weise beeinflussen.

[0032] Viskositäts erhöhende Substanzen werden bevorzugt in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt. So wurde gefunden, daß die Dispersion der Wirkstofflösung in der Lösung des Polymers durch eine etwas erhöhte Viskosität der Wirkstofflösung erleichtert wird und zusätzlich die Dispersion an Stabilität gewinnt. Geeignete Substanzen zur Erhöhung der Viskosität der Wirkstofflösung sind z. B. Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und hochmolekulare Polyacrylsäuren bzw. deren Salze und/oder Derivate wie Ester.

[0033] Die bevorzugte Größe der Mikroreservoirs reicht von 5–50 µm und hängt im wesentlichen von der Dicke der die Mikroreservoirs enthaltenden Schicht ab. Generell kann gesagt werden, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80% der Dicke der Polymerschicht nicht überschreiten soll. Besonders bevorzugt wird eine Größe zwischen 5 und 30, insbesondere 10 und 25 µm, da diese Größe verträglich ist mit den üblichen Dicken wirkstoffbeladener Filme.

[0034] pH-Regulierende Substanzen werden vielfach in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt, da Wirkstoffe mit sauren oder basischen Gruppen eine stark pH-abhängige Löslichkeit und Permeationsrate durch die menschliche Haut haben. Durch den pH-Wert kann deshalb die Abgaberate unter in-vivo-Bedingungen gesteuert werden.

[0035] Da die amphiphilen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung fast alle einen bei Raumtemperatur nicht ganz zu vernachlässigenden Dampfdruck besitzen, ist es wichtig, daß die Systeme während der Lagerung kein Lösemittel verlieren. Es ist deshalb wichtig, daß das Primärpackmittel sehr dicht gegenüber dem Lösemittel für den Wirkstoff ist und die inneren Schichten des Packstoffmaterials nur sehr begrenzt dieses Lösemittel aufnehmen. Als Primärpackmittel für transdermale therapeutische Systeme werden in den meisten Fällen heißsiegelbare Folienverbunde benutzt. Als besonders geeignet für diese speziellen Systeme sind Folienverbunde, die eine geschlossene Aluminiumfolie besitzen und deren innere heißsiegelbare Schicht sehr dünn ist bzw. aus Barriere-Kunststoff der Marke "Barex" besteht.

[0036] Barex-Harze sind gemäß M. Th. Schuler "Kunststoffe-Plastics" 9/1974, Seiten 13–20 thermoplastisch verarbeitbare Barriere-Kunststoffe auf Acrylnitril-Basis, die durch Copolymerisation von Acrylnitril mit ausgesuchten Monomeren hergestellt sind und sich durch besondere chemische Beständigkeit auszeichnen. Diese Kunststoffe zeigen sehr gute Sperreigenschaften gegen verschiedene Gase wie Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoff sowie viele chemische Agenzien wie Säuren, Alkalien und Lösemittel. Speziell ist Barex ein mit einem Butadien-Acrylnitril-Elastomer modifiziertes Acrylnitril-Methylacrylat-Copolymer. Wichtige Barex-Produkte sind durch eine Propfcopolymerisation von 73–77 Gewichtsteilen Acrylnitril und 23–27 Gewichtsteilen Methylacrylat in Gegenwart von 8–10 Gewichtsteilen Butadien-Acrylnitril-Copolymer mit einem Gehalt von etwa 70 Gew.-% Butadien hergestellt.

[0037] Geeignete Silikonpolymere werden von verschiedenen Herstellern geliefert. Als besonders geeignet haben sich Polydimethylsiloxane der Fa. Dow Corning erwiesen, die auch in einer aminresistenten Variante geliefert werden. Die aminresistente Variante verfügt über keine freien Silanolgruppen, die in Gegenwart von basischen Wirkstoffen weitere Kondensationsreaktionen eingehen können.

[0038] Die Polysiloxane werden als Lösung in unterschiedlichen Lösemitteln geliefert. Als besonders geeignet haben sich Lösungen in niedrigsiedenden Alkanen, insbesondere n-Hexan und n-Heptan gezeigt. Der besondere Vorteil dieser Lösemittel ist, daß sie als sehr lipophile unpolare Lösemittel nur sehr begrenzt mit den die Mikroreservoirs bildenden amphiphilen, insbesondere dipolaren Lösemitteln mischbar sind und einen genügend hohen Dampfdruck besitzen, der es erlaubt, sie bei moderaten Temperaturen zu entfernen, so daß das amphiphile Lösemittel für die Wirkstoffe in genügender Menge im System verbleibt. Durch die begrenzte Mischbarkeit der amphiphilen Lösemittel mit n-Hexan und n-Heptan kommt es bei Entfernung dieser Lösemittel zu keinen Phasentrennungen, und die in der noch nicht getrockneten, für die Beschichtung vorgesehenen Masse vorgefundene Größenverteilung der wirkstoffbeladenen Tröpfchen des amphiphilen Lösemittels wird in etwa gleicher Größe auch im getrockneten Film vorgefunden.

[0039] Polysiloxane haben eine gewisse Neigung zum sogenannten kalten Fluß. Damit ist gemeint, daß sich solche Polymere wie sehr viskose Flüssigkeiten verhalten können und aus dem Rand der Systeme austreten. Dieser kalte Fluß kann erfolgreich durch Füllstoffe wie z. B. Silicagel vermindert werden.

[0040] Polysiloxane sind nur beschränkt mit klebrigmachenden Zusätzen mischbar. Trotzdem kann es im Einzelfall von Vorteil sein, die Klebrigkeit durch den Zusatz geringer Mengen von Klebrigmachern (tackifier) wie Polyterpenen, Kolophoniumderivaten oder Silikonölen zu verbessern.

[0041] Als Material für die Rückschicht kommen alle Folien in Frage, die z. B. aus Polyethylen, Polypropylen, Polyester wie Polyethylenterephthalat, einem Copolymer aus Ethylen und Vinylacetat (EVA) und Polyvinylchlorid bestehen. Solche Folien können auch aus Laminaten unterschiedlicher Polymerer bestehen und zusätzlich Farbschichten und/oder Farbpigmente enthalten. Solche Folien sind dem Fachmann wohlbekannt, und es kann ohne Problem die für den jeweiligen Zweck beste Folie gefunden werden.

[0042] Als Material für die wiederentfernbare Schutzfolie kommen vor allem für Silikonkleber abhässig ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolien in Frage.

[0043] Systeme im Sinne dieser Erfindung zeichnen sich durch eine gute Wirkstoffabgabe bei Applikation auf der Haut aus. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die amphiphilen Lösemittel während des Tragens Wasser aus der Haut aufnehmen und sich dieses Wasser aufgrund der sehr lipophilen Natur der Polysiloxane in den Mikroreservoirs sammelt. Durch diese Wasseraufnahme reduziert sich die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in den Mikroreservoirs, was zu einer erhöhten bzw. trotz Wirkstoffabgabe relativ konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs führt.

[0044] Ein weiterer Faktor, der zu einer hohen bzw. konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs während der Applikationszeit führt, ist die Tatsache, daß amphiphile Lösemittel im Sinne dieser Erfindung selbst transdermal resorbiert werden. Dadurch wird die Menge des sich während der Tragezeit noch im System befindlichen Lösemittels geringer und damit die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs entsprechend erhöht bzw. trotz Wirkstoffabgabe auf einem hohen Niveau gehalten.

[0045] Bezüglich der Art des Wirkstoffs gibt es eigentlich nur die Einschränkung, daß er sich, bezogen auf die sich aus der Dosis und die beabsichtigte Verwendungsdauer notwendige Menge, in die mit Mikroreservoirs ausgestattete Polysiloxanschicht des transdermalen therapeutischen Systems einarbeiten läßt. Als Obergrenze ergibt sich aus praktischen Erwägungen heraus eine Tageshöchstdosis von etwa 10 mg.

[0046] Beispielhaft seien genannt: Hormone wie Estradiol und seine Derivate, Gestagene wie Norethisteronacetat und Levonorgestrel, Androgene wie Testosteron und seine Derivate,  $\beta$ -Blocker wie Bupranolol und Carvedilol, Calciumantagonisten wie Nimodipin, Nifedipin und Lacidipin, ACE-Hemmer wie Captopril, Antiemetika wie Scopolamin, Psychopharmaka wie Haloperidol, Fluoxetin, Mianserin, Amitriptylin, Clomipramin und Paroxetin, Schmerzmittel wie Buprenorphin und Fentanyl, Asthmamedikamente wie Salbutamol und Tolubuterol, Antiparkinsonmittel wie Biperiden und Selegilin, Muskelrelaxantia wie Tizanidin, Antihistaminika wie Dimethinden, Doxylamin, Alimemazin und Carbinoxamin.

[0047] Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Systeme im Sinne dieser Erfindung vorteilhaft geeignet sind für die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen mit mittlerer Polarität und einer ca. 10 mg nicht übersteigenden Tagesdosis.

[0048] In den folgenden Beispielen wird die Herstellung einiger typischer Systeme beschrieben. Mit einigen Systemen, hergestellt wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben, wurden in-vitro Permeationsstudien unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Fig. 3 und 4 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 1

[0049] 1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 10,0 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 55,0 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4201 der Fa. Dow Corning; 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolie (Scotchpak 1022, Fa. 3M) in einer Dicke von 400  $\mu$ m beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt.

[0050] Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220 der Fa. 3M). Daraus werden die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingeschiegelt.

#### Beispiel 2

[0051] 0,05 g Estradiol-hemihydrat und 0,5 g Norethisteronacetat werden in 4,5 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 20,5 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4301 der Fa. Dow Corning, 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400  $\mu$ m auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert.

[0052] BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50  $\mu$ m auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt hergestellte Haftkleberschicht für die Haut laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingeschiegelt.

#### Beispiel 3

[0053] 1,0 g Bupranolol werden in 3,0 g Tetrahydrofurfu-

rylalkohol gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 21,9 g einer BIO-PSA 4301-Lösung (73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) in einer Dicke von 400  $\mu$ m beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220). Daraus werden die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingeschiegelt.

#### Beispiel 4

[0054] 1,0 g Testosteron, 1,0 g Nicotinsäureamid und 0,4 g Ölsäure werden in 6,2 g Diethylenglykolmonoethylether und 6,2 g 1,3-Butandiol gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 60 g einer BIO-PSA 4201-Lösung (73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400  $\mu$ m auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert.

[0055] BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50  $\mu$ m auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt hergestellte Haftkleberschicht laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingeschiegelt.

[0056] In den Fig. 1 bis 4 haben die Ziffern folgende Bedeutung:

- 1 Rückschicht
- 2 Polymerschicht
- 3 wirkstoffhaltige Miktoreservoir
- 4 Verankerungsschicht
- 5 Haftkleberschicht
- 6 Schutzschicht

#### Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen Miktoreservoir und mindestens einem darin gelösten Wirkstoff, sowie eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, **gekennzeichnet durch** die Kombination folgender Merkmale:

- a) der Polymeranteil der Polymerschicht besteht mindestens zu 70 Gew.-% aus löslichen Polysiloxanen,
- b) das Lösemittel für den Wirkstoff besteht zu mindestens 50 Gew.-% aus einem ambiphilen organischen Lösemittel und
- c) das ambiphile Lösemittel ist zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1 : 3 mischbar.

2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Miktoreservoir nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.

4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.

5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur Verankerung auf der Haut und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter Normalbedingungen von über 80°C, insbesondere über 110°C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Dipropylenglykol, Propylenglykol oder eine Mischung davon ist und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des ambiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30°C.

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80% der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet; wobei die Mikroreservoirs einen Durchmesser von durchschnittlich 5-50, bevorzugt von 5-25 µm aufweisen.

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirs neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein viskositätserhöhendes Mittel und/oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.

10. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymeranteil der Polymerschicht zu mindestens 80 Gew.-% aus Polysiloxanen besteht.

11. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösemittel für die Wirkstoffe zu mindestens 80 Gew.-% aus einem ambiphilen organischen Lösemittel besteht.

12. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel ein dipolares Lösemittel ist.

13. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirs beladenen, für transdermale therapeutische Systeme geeigneten Polymerschichten aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew.-% aus ambiphilen organischen Lösemitteln besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine Folie beschichtet wird und das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 40 und 100°C entfernt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösemittel des Polysiloxans bei Tem-

peraturen zwischen 40 und 80°C entfernt wird.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1:

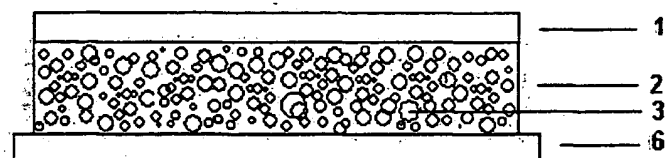


Fig. 2:

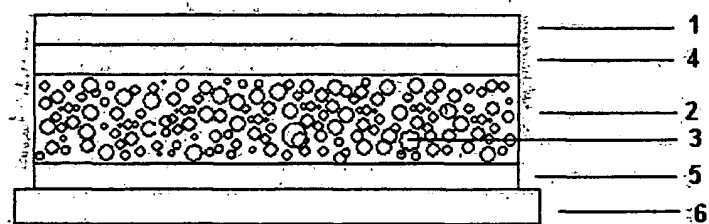


Fig. 3: Ergebnisse der Permeationsstudie eines  
Estradiol/Norethisteronacetatpflasters gemäß Beispiel 2

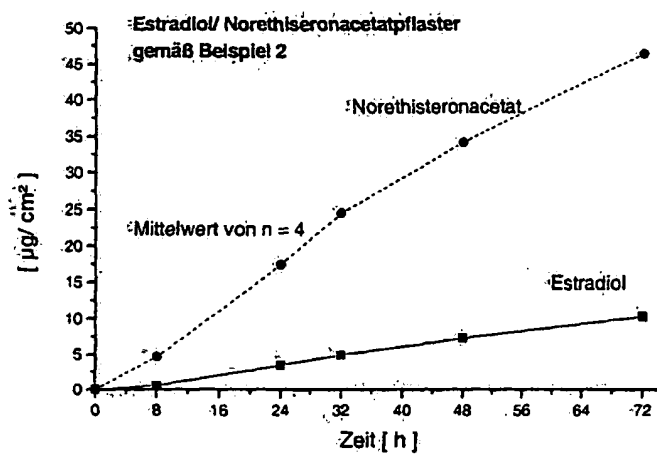
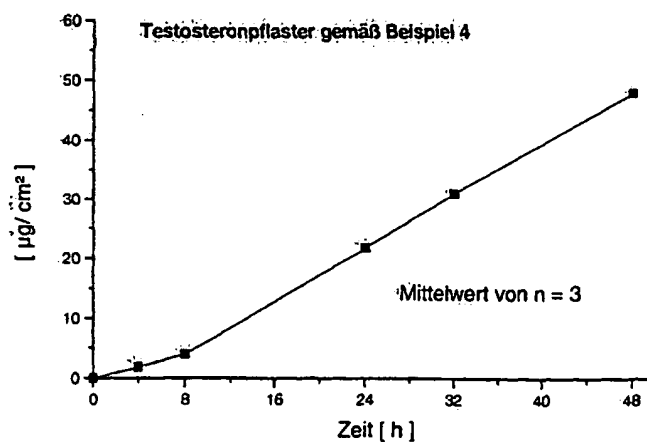


Fig.: 4 Ergebnisse der Permeationsstudie eines Testosteronpflasters gemäß Beispiel 4







⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 58 554 A 1**

⑥ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 L 15/44**  
A 61 L 15/12

⑲ Aktenzeichen: 199 58 554.7  
⑳ Anmeldetag: 4. 12. 1999  
㉑ Offenlegungstag: 11. 1. 2001

DE 199 58 554 A 1

⑥⑥ Innere Priorität:  
199 30 340. 1 02. 07. 1999

⑦① Anmelder:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626  
Andernach, DE

⑦② Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt.

- ⑥④ Mikroservoisystem auf Basis von Polysiloxanen und ambiphilen Lösemitteln  
⑥⑦ Ein transdermales therapeutisches System auf Basis von Polysiloxan, enthaltend Mikroservois mit Wirkstoff und einem ambiphilen Lösemittel.

DE 199 58 554 A 1

## Beschreibung

Transdermale therapeutische Systeme TTS können unter Vernachlässigung von wenig gebräuchlichen Sonderformen in zwei Grundtypen unterschieden werden, die sogenannten Matrixsysteme und die sogenannten Reservoirsysteme.

Bei den sogenannten Matrixsystemen ist im einfachsten Fall der Wirkstoff in einer 4 selbstklebenden Schicht gelöst bzw. zum Teil auch nur suspendiert oder dispergiert in Form von Kristallen.

Die von den Matrixsystemen zu unterscheidenden Reservoirsysteme stellen eine Art Beutel aus einer inerten Rückschicht und einer wirkstoffdurchlässigen Membran dar, wobei sich der Wirkstoff in einer flüssigen Zubereitung in diesem Beutel befindet. Meistens ist die Membran mit einer Kleberschicht versehen, die der Verankerung des Systems auf der Haut dient.

Systeme mit flüssigen Mikroreservoirien können gewissermaßen als Zwitter aus den beiden Grundformen angesehen werden. Auch hier befindet sich der Wirkstoff zum größten Teil nicht in den polymeren Bestandteilen des Systems, sondern in den flüssigen Mikroreservoirien, die in die Polymerschichten eingebettet sind. In ihrem einfachsten Fall sind die flüssigen Mikroreservoirie in einer selbstklebenden Polymerschicht eingebettet, wobei der Kleber dann selbst als eine Art Membran aufgefaßt werden kann. Ein so gestaltetes System ist rein äußerlich nicht von einem gewöhnlichen Matrixsystem zu unterscheiden. Erst bei der mikroskopischen Betrachtung sind die Mikroreservoirie und damit die heterogene Struktur des Kleberfilms zu erkennen. Ein solches System in seiner einfachsten Ausführung ist in Fig. 1 dargestellt.

Ist jedoch die so mit Wirkstoff beladene Schicht nicht oder nicht ausreichend selbstklebend, kann eine weitere geeignete selbstklebende Schicht, die zur Verankerung des Systems auf der Haut dient, aufgebracht werden. Die gleiche Maßnahme kann dann nötig sein, um die Rückschicht des Systems besser auf der wirkstoffbeladenen Schicht zu verankern. Ein solches System mit zwei zusätzlichen Kleberschichten ist in Fig. 2 dargestellt. Natürlich ist auch bei solchen Systemen die Möglichkeit gegeben, hautseitig die wirkstoffbeladene Schicht mit einer Steuermembran und dann gegebenenfalls diese Membran hautseitig mit einer Hautkleberschicht zu versehen. Auch diese Hautkleberschicht kann dann zur Abgabe einer Initialdosis mit Mikroreservoirien ausgestattet sein.

Bevorzugtes Polymer für Mikroreservoirsysteme sind Polysiloxane. Polysiloxane haben nur ein geringes Lösevermögen für Wirkstoffe. Dies bedeutet, daß die Wirkstoffe in Polysiloxanen ohne Zusätze zum größten Teil nur dispergiert und nicht im Polymer gelöst vorliegen.

Durch die Verwendung von Mikroreservoirien mit physiologisch akzeptablen Lösemitteln für den einzuarbeitenden Wirkstoff kann die Beladung mit gelöstem Wirkstoff wesentlich verbessert werden.

Wirkstoffabgabesysteme mit Mikroreservoirien sind beschrieben in den US-Patentschriften 3,946,106 und 4,053,580, bei denen als Basis für die sehr hydrophilen Flüssigreservoirie Polyethylenglykol, Propylenglykol oder 1,3-Butandiol in Abmischung mit Wasser und als Polymer ein spezielles in-situ vernetzbares Zweikomponentenpolysiloxan eingesetzt wird. Die in diesen beiden Patentschriften beschriebenen Systeme sind jedoch für die transdermale Applikation nicht vorgesehen und ungeeignet.

In der US-Patentschrift 4,814,184 ist ein transdermales System auf Basis von einem Polysiloxan, einem Emulgator auf Basis einer polyoxethylierten Organopolysiloxanverbindung und einem polaren hydrophilen Wirkstoff, gelöst in ei-

ner hydrophilen Flüssigkeit, beschrieben. Speziell genannt als Lösemittel für den hydrophilen polaren Wirkstoff werden Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 2000. Der Nachteil dieses Systems ist es, daß ein Emulgator benötigt wird und polare hydrophile Lösemittel nur hydrophile polare Wirkstoffe in genügender Menge lösen. Sie sind damit nicht geeignet für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die gerade wegen dieser Eigenschaft für die transdermale Verabreichung besonders gut geeignet sind.

In der US-Patentschrift 5,145,682 ist ein System für Estradiol und Estradiolderivate, gegebenenfalls in Kombination mit einem Gestagen beschrieben, bei dem wasserunlösliche bzw. mit Wasser nicht mischbare permeationsfördernde Mittel – speziell genannt ist n-Dodecylalkohol – in Form von Mikroreservoirien in eine selbstklebende Polymerschicht eingearbeitet sind. Auch solche sehr lipophilen Substanzen wie mittel- und langkettige Alkohole sind keine guten Lösemittel für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität und damit auch nicht für das in dieser Patentschrift ausdrücklich erwähnte Estradiol. Ihre Aufgabe ist es daher nicht, den Wirkstoff zu lösen, sondern lediglich als permeationsfördernde Mittel zu wirken und die Barrierefunktion des Stratum Corneums zu reduzieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, durch die Verwendung von 4 geeigneten physiologisch akzeptablen Lösemitteln die Beladung von Silikonklebern mit gelösten Wirkstoffen mittlerer Polarität zu verbessern und damit den Einsatzbereich von Silikonklebern und Mikroreservoirsystemen zu erweitern.

Dies gelingt erfindungsgemäß dadurch, daß zur Bildung von Mikroreservoirien ambiphile, bevorzugt bei Raumtemperatur flüssige dipolare organische Lösemittel – verwendet werden, die aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften nur eine beschränkte Mischbarkeit mit Silikonpolymeren aufweisen und zusätzlich zu einem gewissen Grad, vorzugsweise zumindestens im Gew.-Verhältnis 1 : 1, z. B. 1 : 3, mit Wasser mischbar sind.

Der Begriff "ambiphile Lösemittel" besagt, was durch den Wortteil "ambi" ausgesagt wird, daß diese Stoffe eine zweifache Philie aufweisen, nämlich sowohl eine gewisse Hydrophilie als auch eine gewisse Lipophilie. Es handelt sich bei ihnen in erster Linie um dipolare organische Lösemittel. Die Mischbarkeit mit Silikonpolymeren beträgt zweckmäßig nicht über 20, Gew.-%.

Ambiphile Lösemittel stehen bezüglich ihrer Eigenschaften zwischen den sehr polaren Lösemitteln wie Wasser und den sehr lipophilen Lösemitteln wie Alkanen, niederen Fettalkoholen (mit 6–12 C-Atomen) und Diethylether. Das heißt, daß sie zu einem gewissen Grad mit organischen Flüssigkeiten wie Ethylacetat und hydrophilen Lösemitteln wie Methanol oder Wasser mischbar sind und damit ein gutes Lösevermögen für nicht zu lipophile und nicht zu hydrophile Substanzen, also Wirkstoffe mittlerer Polarität haben.

Die Mikroreservoirsysteme, die unter Verwendung solcher ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung hergestellt sind, können generell wie folgt charakterisiert werden:

Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, zumindest eine Polymerschicht mit darin enthaltenen, d. h. dispergierten Mikroreservoirien und mindestens einem Wirkstoff und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß

- der Polymeranteil der Polymerschicht zumindest zu 70, vorzugsweise zumindest zu 80 Gew.-%, aus Polysiloxanen besteht,
- die Mikroreservoirie den Wirkstoff in gelöster Form

enthalten,

- das Lösemittel für den Wirkstoff mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80 Gew.-% eines amphiphilen Lösemittels enthält,
- das amphiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxanen löslich ist.

Vorzugsweise ist das amphiphile Lösemittel mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1 : 3 mischbar.

Die beschränkte Mischbarkeit mit Polysiloxanen beruht auf den polaren Eigenschaften der amphiphilen, insbesondere dipolaren Lösemittel und ist ein wichtiges Kriterium, da es einerseits die Ausbildung von Mikroreservoirien erst erlaubt und andererseits vermeidet, daß wegen zu hoher Mischbarkeit die Kohäsion der aus Polysiloxanen gebildeten Filme in nicht zu akzeptierender Weise geschädigt wird. Eine Wassermischbarkeit von mindestens etwa 25 Gew.-%, z. B. 1 : 1, ist ebenfalls Ausdruck des Charakters dieser Lösemittel. Sie sind dadurch in der Lage, Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die die Mehrzahl der Wirkstoffe mit Eignung zur transdermalen Anwendung repräsentieren, in der notwendigen Konzentration zu lösen.

Geeignete Lösemittel können unter Verbindungen gefunden werden, die dadurch charakterisiert sind, daß sie über mindestens eine freie Hydroxylgruppe und mindestens einen weiteren Ethersauerstoff- oder zumindest über 2 freie Hydroxylgruppen verfügen.

Die begrenzte Löslichkeit in Polysiloxanen (höchstens 20 Gew.-%) kann experimentell wie folgt bestimmt werden: Zu einer Lösung des Polysiloxans werden, bezogen auf den Feststoff, etwa 20 Gew.-% des zu testenden Lösemittels gegeben; die Mischung wird schnell gerührt und anschließend auf eine transparente Folie beschichtet. Das Lösemittel des Klebers wird nun bei einer 50°C nicht überschreitenden Temperatur entfernt. Der resultierende Film wird anschließend unter dem Mikroskop auf Tröpfchen des zu testenden Lösemittels untersucht. Sind Tröpfchen zu erkennen, ist damit gesichert, daß die Löslichkeit unterhalb von 20 Gew.-% liegt.

Beispiele für solche Lösemittel sind die verschiedenen Butandiole, insbesondere das 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Propylenglykol, Dipropylenglykol, Carbonsäureester von Tri- und Diethylenglykol, polyoxyethylierte Fettalkohole von 6-18 C-Atomen.

Zur Erzielung der für den jeweiligen Wirkstoff idealen Sättigungslöslichkeit können diese Lösemittel auch in Abmischungen verwendet werden. Idealerweise sind die Mikroreservoirie bis auf die in ihnen enthaltenen Wasserspuren und den während der Herstellung nicht vermeidbaren Wassereintrag frei von Wasser. Trotzdem kann es in Einzelfällen von Vorteil sein, dem Lösemittel Wasser zur Erniedrigung oder Erhöhung der Löslichkeit der Wirkstoffe in gewissen Mengen beizumischen.

Im allgemeinen haben diese Lösemittel einen Siedepunkt von über 80°C, insbesondere über 110°C unter Normalbedingungen. Dies ist keine strikte Einschränkung, macht es aber einfacher, das Lösemittel des Polysiloxans während des Herstellprozesses relativ selektiv zu entfernen, ohne das Lösemittel der Mikroreservoirie in nicht mehr akzeptablen Mengen mit abzuziehen.

Den amphiphilen Lösemitteln können kleinere Anteile an Zusätzen wie Tri- und Partialglyceride mittlerer und höherer Fettalkohole und Fettsäuren (C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>) sowie die weiter unten genannten Hilfsstoffe (außer Füllstoffen) zugemischt werden.

Zur Herstellung der Systeme wird der Wirkstoff in dem für ihn geeigneten Lösemittel, bzw. Lösemittelgemisch, gelöst und diese Lösung zu der Lösung des Polysiloxans gegeben. Neben dem amphiphilen und in dem System verbleibenden Lösemittel können dabei auch zusätzlich niedrig siedende Lösemittel wie z. B. Ethanol verwendet werden, die zusammen mit den Lösemitteln des Polysiloxans entfernt werden. Durch schnelles Rühren wird nun die Lösung des Wirkstoffs in der Lösung des Polymers dispergiert. Die resultierende Dispersion wird auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie, z. B. mit einem Erichsen-Rakel, in der gewünschten Dicke beschichtet und das Lösemittel des Polymers bei Temperaturen von 40-100°C, bevorzugt zwischen 40 und 80°C entfernt. Naturgemäß sollte in jedem Falle der Siedepunkt des amphiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegen, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30°C. Anschließend wird der getrocknete Film mit einer als Rückschicht dienenden Folie kaschiert. Dann werden die Systeme ausgestanzt. Ist der resultierende Film nicht oder nur ungenügend klebend, kann er nach Standardverfahren mit einer zusätzlichen Hautkleberschicht und einer Verankerungsschicht zur Rückschicht ausgestattet werden.

Selbstverständlich können, wenn vorteilhaft, in das System weitere Hilfsstoffe wie permeationsfördernde Stoffe, Füllstoffe, viskositätsbeeinflussende Verbindungen oder pH-regulierende Substanzen eingearbeitet werden.

Permeationsfördernde Stoffe dienen dazu, die Barriereeigenschaften des Stratum Corneums im Sinne einer Erhöhung der Wirkstoffdurchlässigkeit zu beeinflussen. Solche Substanzen sind dem Fachmann wohlbekannt und es muß - wenn notwendig - durch Permeationsstudien der für den jeweiligen Wirkstoff geeignete Stoff gefunden werden.

Füllstoffe wie Silicagel, Titandioxid und Zinkoxid können in Verbindung mit dem Polymer eingesetzt werden, um einige physikalische Parameter wie Kohäsion und Klebkraft in der gewünschten Art und Weise beeinflussen.

Viskositäts erhöhende Substanzen werden bevorzugt in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt. So wurde gefunden, daß die Dispersion der Wirkstofflösung in der Lösung des Polymers durch eine etwas erhöhte Viskosität der Wirkstofflösung erleichtert wird und zusätzlich die Dispersion an Stabilität gewinnt. Geeignete Substanzen zur Erhöhung der Viskosität der Wirkstofflösung sind z. B. Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und hochmolekulare Polyacrylsäuren bzw. deren Salze und/oder Derivate wie Ester.

Die bevorzugte Größe der Mikroreservoirie reicht von 5-50 µm und hängt im wesentlichen von der Dicke der die Mikroreservoirie enthaltenden Schicht ab. Generell kann gesagt werden, daß die maximale Größe der Mikroreservoirie 80% der Dicke der Polymerschicht nicht überschreiten soll. Besonders bevorzugt wird eine Größe zwischen 5 und 30, insbesondere 10 und 25 µm, da diese Größe verträglich ist mit den üblichen Dicken wirkstoffbeladener Filme.

pH-regulierende Substanzen werden vielfach in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt, da Wirkstoffe mit sauren oder basischen Gruppen eine stark pHabhängige Löslichkeit und Permeationsrate durch die menschliche Haut haben. Durch den pH-Wert kann deshalb die Abgaberate unter in-vivo-Bedingungen gesteuert werden.

Da die amphiphilen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung fast alle einen bei Raumtemperatur nicht ganz zu vernachlässigenden Dampfdruck besitzen, ist es wichtig, daß die Systeme während der Lagerung kein Lösemittel verlieren. Es ist deshalb wichtig, daß das Primärpackmittel sehr dicht gegenüber dem Lösemittel für den Wirkstoff ist und die inneren Schichten des Packstoffmaterials nur sehr begrenzt

dieses Lösemittel aufnehmen. Als Primärpackmittel für transdermale therapeutische Systeme werden in den meisten Fällen heißsiegelbare Folienverbunde benutzt. Als besonders geeignet für diese speziellen Systeme sind Folienverbunde, die eine geschlossene Aluminiumfolie besitzen und deren innere heißsiegelbare Schicht sehr dünn ist bzw. aus Barex besteht.

Barex Harze sind gemäß M. Th. Schuler "Kunststoffe-Plastics" 9/1974; Seiten 13-20 thermoplastisch verarbeitbare Barriere-Kunststoffe auf Acrylnitril-Basis, die durch Copolymerisation von Acrylnitril mit ausgesuchten Monomeren hergestellt sind und sich durch besondere chemische Beständigkeit auszeichnen. Diese Kunststoffe zeigen sehr gute Sperreigenschaften gegen verschiedene Gase wie Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoff sowie viele chemische Agenzien wie Säuren, Alkalien und Lösemittel. Speziell ist Barex ein mit einem Butadien-Acrylnitril-Elastomermodifiziertes Acrylnitril-Methylacrylat-Copolymer. Wichtige Barex-Produkte sind durch eine Propfocopolymerisation von 73-77 Gewichtsteilen Acrylnitril und 23-27 Gewichtsteilen Methylacrylat in Gegenwart von 8-10 Gewichtsteilen Butadien-Acrylnitril-Copolymer mit einem Gehalt von etwa 70 Gew.-% Butadien hergestellt. Geeignete Silikonpolymere werden von verschiedenen Herstellern geliefert. Als besonders geeignet haben sich Polydimethylsiloxane der Fa. Dow Corning erwiesen, die auch in einer aminresistenten Variante geliefert werden. Die aminresistente Variante verfügt über keine freien Silanolgruppen, die in Gegenwart von basischen Wirkstoffen weitere Kondensationsreaktionen eingehen können.

Die Polysiloxane werden als Lösung in unterschiedlichen Lösemitteln geliefert. Als besonders geeignet haben sich Lösungen in niedrigsiedenden Alkanen, insbesondere n-Hexan und n-Heptan gezeigt. Der besondere Vorteil dieser Lösemittel ist, daß sie als sehr lipophile unpolare Lösemittel nur sehr begrenzt mit den die Mikrorreservoir bildenden amphiphilen, insbesondere dipolaren Lösemitteln mischbar sind und einen genügend hohen Dampfdruck besitzen, der es erlaubt, sie bei moderaten Temperaturen zu entfernen, so daß das amphiphile Lösemittel für die Wirkstoffe in genügender Menge im System verbleibt. Durch die begrenzte Mischbarkeit der amphiphilen Lösemittel mit n-Hexan und n-Heptan kommt es bei Entfernung dieser Lösemittel zu keinen Phasentrennungen, und die in der noch nicht getrockneten, für die Beschichtung vorgesehenen Masse vorgefundene Größenverteilung der wirkstoffbeladenen Tröpfchen des amphiphilen Lösemittels wird in etwa gleicher Größe auch im getrockneten Film vorgefunden.

Polysiloxane haben eine gewisse Neigung zum sogenannten kalten Fluß. Damit ist gemeint, daß sich solche Polymere wie sehr viskose Flüssigkeiten verhalten können und aus dem Rand der Systeme austreten. Dieser kalte Fluß kann erfolgreich durch Füllstoffe wie z. B. Silicagel vermindert werden.

Polysiloxane sind nur beschränkt mit klebrig machenden Zusätzen mischbar.

Trotzdem kann es im Einzelfall von Vorteil sein, die Klebrigkeit durch den Zusatz geringer Mengen von Klebrigmachern (tackifier) wie Polyterpenen, Kolophoniumderivaten oder Silikonölen zu verbessern.

Als Material für die Rückschicht kommen alle Folien in Frage, die z. B. aus Polyethylen, Polypropylen, Polyester wie Polyethylenterephthalat, einem Copolymer aus Ethylen und Vinylacetat (EVA) und Polyvinylchlorid bestehen. Solche Folien können auch aus Laminaten unterschiedlicher Polymerer bestehen und zusätzlich Farbschichten und/oder Farbpigmente enthalten. Solche Folien sind dem Fachmann wohlbekannt, und es kann ohne Problem die für den jeweili-

gen Zweck beste Folie gefunden werden.

Als Material für die wiederentfernbar Schutzfolie kommen vor allem für Silikonkleber adhäsiv ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolien in Frage.

Systeme im Sinne dieser Erfindung zeichnen sich durch eine gute Wirkstoffabgabe bei Applikation auf der Haut aus. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die amphiphilen Lösemittel während des Tragens Wasser aus der Haut aufnehmen und sich dieses Wasser aufgrund der sehr lipophilen Natur der Polysiloxane in den Mikrorreservoirs sammelt. Durch diese Wasseraufnahme reduziert sich die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in den Mikrorreservoirs, was zu einer erhöhten bzw. trotz Wirkstoffabgabe relativ konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs führt.

Ein weiterer Faktor, der zu einer hohen bzw. konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs während der Applikationszeit führt, ist die Tatsache, daß amphiphile Lösemittel im Sinne dieser Erfindung selbst transdermal resorbiert werden. Dadurch wird die Menge des sich während der Tragezeit noch im System befindlichen Lösemittels geringer und damit die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs entsprechend erhöht bzw. trotz Wirkstoffabgabe auf einem hohen Niveau gehalten.

Bezüglich der Art des Wirkstoffs gibt es eigentlich nur die Einschränkung, daß er sich, bezogen auf die sich aus der Dosis und die beabsichtigte Verwendungsdauer notwendige Menge, in die mit Mikrorreservoirs ausgestattete Polysiloxanschicht des transdermalen therapeutischen Systems einarbeiten läßt. Als Obergrenze ergibt sich aus praktischen Erwägungen heraus eine Tageshöchstdosis von etwa 10 mg.

Beispielhaft seien genannt: Hormone wie Estradiol und seine Derivate, Gestagene wie Norethisteronacetat und Levonorgestrel, Androgene wie Testosteron und seine Derivate,  $\beta$ -Blocker wie Bupranolol und Carvedilol, Calciumantagonisten wie Nimodipin, Nifedipin und Lacidipin, ACE-Hemmer wie Captopril, Antiemetika wie Scopolamin, Psychopharmaka wie Haloperidol, Fluoxetin, Mianserin, Amitriptylin, Clomipramin und Paroxetin, Schmerzmittel wie Buprenorphin und Fentanyl, Asthmatica wie Salbutamol und Tolubutanol, Antiparkinsonmittel wie Biperiden und Selegilin, Muskelrelaxantia wie Tizanidin, Antihistaminika wie Dimethinden, Doxylamin, Alimemazin und Carbinoxamin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Systeme im Sinne dieser Erfindung vorteilhaft geeignet sind für die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen mit mittlerer Polarität und einer ca. 10 mg nicht übersteigenden Tagesdosis.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung einiger typischer Systeme beschrieben. Mit einigen Systemen, hergestellt wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben, wurden in-vitro Permeationsstudien unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Fig. 3 und 4 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 1

1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 10,0 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 55,0 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4201 der Fa. Dow Corning; 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine adhäsiv ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolie (Scotchpak 1022 Fa. 3M) in einer Dicke von 400  $\mu$ m beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt.

Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220 der Fa. 3M). Daraus werden die Pflaster

gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

Patentansprüche

### Beispiel 2

0,05 g Estradiol-hemihydrat und 0,5 g Norethisteronacetat werden in 4,5 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 20,5 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4301 der Fa. Dow Corning, 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert.

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet, und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt, und der Film auf die im zweiten Schritt hergestellte Haftkleberschicht für die Haut laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

### Beispiel 3

1,0 g Bupranolol werden in 3,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 21,9 g einer BIO-PSA 4301-Lösung (73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220). Daraus werden die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

### Beispiel 4

1,0 g Testosteron, 1,0 g Nicotinsäureamid und 0,4 g Ölsäure werden in 6,2 g Diethylenglykolmonoethylether und 6,2 g 1,3-Butandiol gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 60 g einer BIO-PSA 4201-Lösung (73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert.

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt hergestellte Haftkleberschicht laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

In den Fig. 1 bis 4 haben die Ziffern folgende Bedeutung:

- 1 Rückschicht
- 2 Polymerschicht
- 3 wirkstoffhaltige Mikroreservoir
- 4 Verankerungsschicht
- 5 Hautkleberschicht
- 6 Schutzschicht

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen Mikroreservoirn und mindestens einem Wirkstoff und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) der Polymeranteil der Polymerschicht mindestens zu 70, vorzugsweise mindestens zu 80 Gew.-% aus Polysiloxanen besteht,
- b) die Mikroreservoirn den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
- c) das Lösemittel für den Wirkstoff zu mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80 Gew.-% aus einen ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel, besteht und
- d) das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1 : 3 mischbar ist.

2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirn nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.

4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.

5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur Verankerung auf der Haut versehen und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter Normalbedingungen von über 80°C, insbesondere über 110°C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diäthylenglykol, Propylenglykol oder eine Mischung davon und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des dipolaren Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30°C.

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirn 80% der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet, wobei die Mikroreservoirn einen Durchmesser von durchschnittlich 5-50, bevorzugt von 5-25 µm aufweisen.

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirn neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein viskositäts erhöhendes Mittel

und / oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.

10. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirien beladenen Filmen aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew-% aus dipolaren organischen Lösemitteln besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine geeignete Folie beschichtet wird und das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 40 und 100°C, bevorzugt zwischen 40 und 80°C entfernt wird.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1:

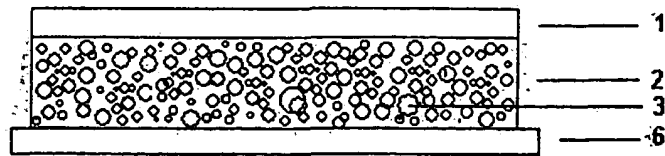


Fig. 2:

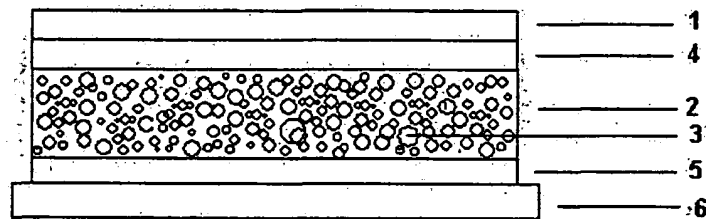


Fig. 3: Ergebnisse der Permeationsstudie eines  
Estradiol/Norethisteronacetatpflasters gemäß Beispiel 2

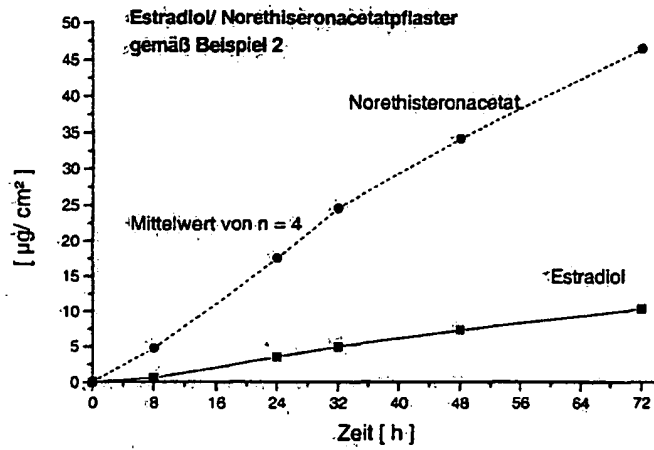
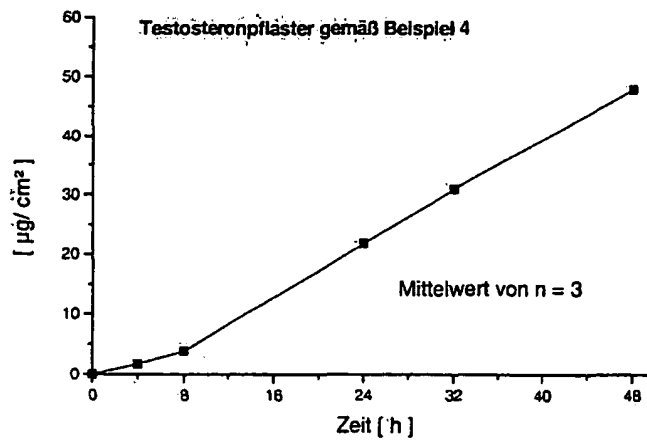


Fig. 4: Ergebnisse der Permeationsstudie eines Testosteronpflasters gemäß Beispiel 4





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: small text

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**